

Diabetes mellitus tipo 1: multifatores que conferem susceptibilidade à patogenia auto-imune

Type 1 diabetes mellitus: multifactors that confer susceptibility to the autoimmune pathogenesis

PATRÍCIA SESTERHEIM¹
DAVID SAITOVITCH²
HENRIQUE L. STAUB³

RESUMO

Objetivos: revisar dados de literatura concernentes aos fatores que conferem susceptibilidade à patogenia auto-imune do diabetes mellitus tipo 1.

Fonte de dados: revisão de artigos especializados no assunto publicados em bancos de dados nacionais e internacionais (SCIELO, LILACS e PUBMED).

Síntese de dados: a etiopatogenia do diabetes mellitus tipo 1 está associada a fatores inflamatórios, genéticos e ambientais. Nesta revisão, abordamos o papel da auto-imunidade humoral e celular que culmina com a disfunção das células-beta produtoras de insulina. A precocidade da presença de alguns auto-anticorpos como anti-ilhotas pancreáticas, anti-insulina e anti-ácido glutâmico descarboxilase é uma característica importante nesta patologia. Os diversos fatores genéticos associados ao deflagramento do diabetes mellitus tipo 1, sobretudo os associados ao sistema de antígenos leucocitários humanos, acabam por potencializar a apresentação de antígenos das ilhotas para o sistema imune. Por fim, fatores ambientais como exposição viral também contribuem

ABSTRACT

Aims: To review the literature data concerning the factors which confer susceptibility to the autoimmune pathogenesis of type I diabetes mellitus.

Source of data: Review of specific articles on the issue published in national and international databases (SCIELO, LILACS, PUBMED).

Summary of the findings: The etiopathogenesis of type I diabetes mellitus is associated to immunoinflammatory, genetic, and environmental factors. In this review, we approach the role of humoral (autoantibodies) and cellular autoimmunity which culminate with the dysfunction of insulin-producers beta-cells. The precocity of the presence of some autoantibodies such as anti-islet cell antibodies, anti-insulin and anti-GAD65 are important characteristics of this pathology. The diverse genetic factors related to development of type 1 diabetes mellitus, mostly those linked to the human leucocyte antigen system, surely increment the presentation of islet antigens to the immune system. Lastly, environmental factors, such as viral exposure, also contribute to the break of immunological tolerance observed in these patients.

¹ Bióloga. Mestre em Ciências Médicas-Nefrologia. Doutoranda em Medicina e Ciências da Saúde com ênfase em Nefrologia da PUCRS.

² Médico Nefrologista. Pós-Doutor e Mestre em Imunologia dos Transplantes. Professor Adjunto de Nefrologia e Medicina Interna da Faculdade de Medicina da PUCRS. Professor da Disciplina de Imunologia dos Transplantes e Nefrologia V da Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da PUCRS.

³ Médico Reumatologista. Doutor em Reumatologia e Mestre em Imunologia Clínica. Professor Adjunto de Reumatologia da Faculdade de Medicina PUCRS. Professor da Disciplina de Imunologia Básica e Pesquisa da Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da PUCRS.

para a quebra de tolerância imunológica observada nesses pacientes.

Conclusões: o diabetes mellitus tipo 1 é uma entidade de etiopatogenia altamente complexa. Diversos fatores genéticos e ambientais potencializam os mecanismos de auto-imunidade humoral e celular que levam à insulite. O risco de hipoglicemia severa observada com o tratamento insulínico e as complicações crônicas do diabetes mellitus tipo 1 justificam pesquisas contínuas em relação à etiopatogenia desta entidade, o que contribuirá para abordagens terapêuticas mais eficazes.

DESCRIPTORIOS: DIABETES MELLITUS/imunologia; DIABETES MELLITUS/etiologia; DIABETES MELLITUS; FATORES DE RISCO.

Conclusions: Type 1 diabetes mellitus has a highly complex etiopathogenesis. A variety of genetic and environmental factors potentialize the mechanisms of humoral and cellular autoimmunity which generate insulinitis. The risk of severe hypoglycemia usually seen with insulin therapy and the chronic complications related to type 1 diabetes mellitus justify continuous research on the etiopathogenesis of this entity, so providing new therapeutic strategies.

KEYWORDS: DIABETES MELLITUS/immunology; DIABETES MELLITUS/etiology; DIABETES MELLITUS; RISK FACTORS.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença auto-imune órgão-específica caracterizada pela destruição seletiva de células-beta pancreáticas produtoras de insulina.¹ Compreende um grupo clínico e geneticamente heterogêneo de doenças que apresentam, como característica comum, níveis elevados de glicemia e distúrbios no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas devido à produção ou ação deficiente da insulina no organismo. Paralelamente, caracteriza-se por alterações estruturais em diversos sistemas orgânicos, incluindo microangiopatia (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macroangiopatia (doença coronariana, insuficiência arterial periférica, entre outras).²

Considerada como uma das doenças crônicas mais comuns em crianças e adultos jovens, o DM1 pode se desenvolver em qualquer faixa etária, sendo mais freqüente antes dos 20 anos de idade. A instalação clínica é abrupta, acometendo cerca de 0,3% das populações caucasianas, com pico de início da doença entre os 11 e 12 anos de idade.^{1,3}

Globalmente, de 10 a 20 milhões de pessoas estão afetadas pela doença na atualidade.⁴ Nos Estados Unidos, estima-se que 123.000 crianças e 1,4 milhões de adultos apresentem DM1. Anualmente, no mínimo 60.000 crianças são diagnosticadas em todo o mundo, incluindo 12.000 nos Estados Unidos⁵ e de 18 a 20/100.000 crianças no Reino Unido.⁶

O DM1 caracteriza-se por ser doença multifatorial, dependente da complexa interação

entre resposta imunológica, fatores genéticos predisponentes e influência do meio-ambiente na destruição das células-beta produtoras de insulina.^{3,6} O entendimento dos aspectos envolvidos no desenvolvimento desta patologia constitui a base para a detecção e prevenção do DM1.

AUTO-IMUNIDADE HUMORAL

Ao contrário do que se admitia previamente, a evolução da doença não é aguda, e sim um processo de auto-agressão lenta, que provavelmente se desenvolva durante anos, numa fase pré-clínica. No período de manifestação da doença, com a presença de hiperglicemia e cetose, as células secretoras de insulina já estão em número muito diminuído ou ausentes.⁷

A presença de infiltrado inflamatório do tipo linfomononuclear, configurando insulite, e a ausência de células beta, caracterizam o quadro histológico do DM1. As células secretoras de outros hormônios, como glucagon, somatostatina e polipeptídeo pancreático, também presentes nas ilhotas pancreáticas, são poupadas. Entretanto, o predomínio numérico das células que secretam insulina termina por gerar atrofia das ilhotas.⁷

A história natural do DM1 inclui quatro estágios distintos: (I) pré-clínico: auto-imunidade dirigida contra as células-beta, com diminuição aguda e progressiva da resposta insulínica à glicose intravenosa ou oral; (II) início do diabetes clínico; (III) remissão transitória; (IV) diabetes associado a complicações agudas, crônicas e óbito.⁵

O estágio pré-clínico é caracterizado pela presença de auto-anticorpos contra constituintes da célula-beta pancreática, que participam da sua autodestruição.⁸ A descrição dos auto-anticorpos anti-ilhotas pancreáticas reforçou o papel da auto-imunidade na fisiopatologia do DM1 (Tabela 1).⁸

TABELA 1 - Auto-anticorpos envolvidos no desenvolvimento do DM1.

Auto-anticorpos	Características
Anti-GAD	<ul style="list-style-type: none"> - apresenta alta prevalência no início do DM1 e tem sido detectado vários anos antes da instalação da doença; - anticorpo contra enzima ácido glutâmico decarboxilase (GAD) identificada como sendo o auto-antígeno das células beta pancreáticas; - GAD é considerado um dos mais importantes antígenos envolvidos na patogênese do DM1; - método de detecção do anticorpo anti-GAD é imunoprecipitação (125I GAD65).
Anti-ilhota - ICA	<ul style="list-style-type: none"> - marcador de DM1: dada a etiologia auto-imune da doença, a presença deste anticorpo é indicativa de atividade da doença; - positivo em 80% dos pacientes com tempo de DM1 inferior a 5 anos, porém a sua sensibilidade cai após 5 anos do diagnóstico; - detectado pela técnica da imunofluorescência indireta;
Anti-insulina - IAA	<ul style="list-style-type: none"> - anticorpo que pode ocorrer de forma espontânea ou após uso de insulina; - apresenta positividade próxima a 100% nos diabéticos com menos de 5 anos do diagnóstico, passando para 62% nos diabéticos com 5 a 15 anos de doença e 15% após 15 anos de diagnóstico; - o radioensaio é importante para o diagnóstico precoce de DM Tipo 1 (auto-anticorpos) e anti-insulina ELISA é um ensaio indireto destinado a dosagem quantitativa de anticorpos da classe IgG anti-insulina exógena (insulina aplicada pelo paciente).

Uma ampla variedade de marcadores, como os anticorpos anticélulas das ilhotas (I-CAs), anti-insulina (IAAs), anti-ácido glutâmico decarboxilase (GAD-65) e antitirosina fosfatases IA-2 e 1A-2B, estão relacionados ao desenvolvimento do DM1.⁹ Geralmente, pelo menos um desses marcadores está presente em 85-90% dos indivíduos com hiperglicemia de jejum, observada no início da doença.¹⁰

Auto-anticorpos anti-insulina (*insulin auto-antibodies*-IAA) são detectados em cerca de 50% dos pacientes diabéticos recentemente diagnosticados, sendo mais comuns em crianças do que

entre jovens e adultos. O papel da insulina como auto-antígeno ainda não é conhecido, tampouco o local ou como a insulina é processada e apresentada ao sistema imune adaptativo.¹

O principal auto-antígeno envolvido na patogênese do DM1 é o ácido glutâmico decarboxilase (GAD), uma enzima que cataliza a formação do ácido gama-amino-butírico (GABA), neuroinibidor do sistema nervoso central, a partir do L-glutamato.^{11,12} Duas formas são reconhecidamente expressas nos tecidos humanos: GAD65 e GAD67. Anticorpos anti-GAD65 são detectados em cerca de 50 a 80% dos pacientes diabéticos em fase inicial.¹¹

Já os anticorpos anticélulas das ilhotas reconhecem receptores de membrana do tipo proteína tirosina fosfatase (PTP - *protein tyrosine phosphatases*), ou seja, o antígeno de células de ilhotas (ICA512 - *islet cell antigen 512*) ou antígeno da ilhota 2 (IA-2 - *islet antigen 2*). Geralmente, este grupo de auto-anticorpos é detectado após o aparecimento do anticorpo anti-GAD65, e praticamente confirma o diagnóstico da doença, ocorrendo em cerca de 50 a 70% dos pacientes diabéticos. O auto-antígeno IA-2 beta (*islet antigen 2 beta*) ou IAR (*islet anti-gen receptor*), receptor de membrana das células-beta pancreáticas, pode ser reconhecido por auto-anticorpos anti-ilhotas e detectado em cerca de 50% dos pacientes.¹²⁻¹⁴

Embora o efeito patogênico destes auto-anticorpos não esteja bem caracterizado, sua detecção possibilita rastrear indivíduos com risco elevado para o desenvolvimento da doença.⁸

IMUNIDADE CELULAR

Doenças auto-imunes como o DM1 envolvem a interação de diferentes subpopulações de linfócitos e células apresentadoras de antígenos. Entre estas populações celulares, estão incluídos os linfócitos CD4+ e CD8+, células B, células matadoras naturais (NK - *natural killer*), macrófagos e células dendríticas, que desempenham importante papel na geração da resposta auto-imune.¹⁵

Em modelos animais, os camundongos NOD (*non-obese diabetes*) são os mais utilizados para o estudo da doença espontânea em todo o mundo. Nesses animais, a destruição das células produtoras de insulina mimetiza aquela observada em humanos.¹⁶⁻¹⁸ Assim, análises imunohistoquímicas de tecido pancreático revelam que os primeiros tipos celulares a infiltrarem as ilhotas

de Langerhans são as células dendríticas e os macrófagos, promovendo a insulite.^{19,20}

A apresentação de auto-antígenos específicos das células beta pancreáticas pelos macrófagos e/ou células dendríticas para os linfócitos T CD4+, constitui-se como o primeiro evento no processo de auto-imunidade visto no DM1.²⁰

Ativados, os macrófagos secretam citocinas que induzem a migração celular e estimulam vários tipos celulares a secretarem radicais livres extremamente tóxicos às células beta-pancreáticas. Durante o processo de insulite, que parece ocorrer com maior intensidade em ilhotas onde existam células beta metabolicamente ativas, os linfócitos TCD8+ são as células predominantes. Tais linfócitos, após reconhecimento dos auto-antígenos pancreáticos, efetuam a destruição das células-beta por citólise através da liberação de perforinas e granzimas, e também por indução de apoptose. Dessa maneira, macrófagos, linfócitos T CD4+ e linfócitos T CD8+ atuam sinergicamente na destruição das células-beta pancreáticas.^{12,21}

Na migração das células inflamatórias, o que caracteriza a insulite, ocorre a importante participação de moléculas de adesão como as integrinas LFA-1 (*lymphocyte function-associated antigen-1*) presentes na superfície dos linfócitos, as ICAMs (*intercellular adhesion molecule*), a integrina $\alpha 4\beta 7$ encontrada na superfície de linfócitos, e a MadCAM-1 (*mucosal addressin*) expressa na superfície endotelial.²²

O linfócito TCD4+ ativado secreta várias citocinas, cuja principal ação é promover a proliferação e a diferenciação de linfócitos T e de outras células, incluindo linfócitos B e macrófagos. A liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), interferon-gama (IFN- γ) e interleucina-1 beta (IL-1 β) por células apresentadoras de antígeno e células T, favorece a iniciação e a perpetuação da resposta inflamatória e auto-imune no DM1.²³

Os linfócitos B também participam da patogenia do DM1, seja apresentando auto-antígenos, preferencialmente a ácido glutâmico descarboxilase ou, ainda, como plasmócitos secretores de auto-anticorpos.¹³ Ao longo do tempo, as células-beta vão diminuindo em número, assim como a intensidade do processo inflamatório.²⁴

SUSCETIBILIDADE GENÉTICA

A suscetibilidade ao DM 1 é herdada. Um risco aumentado é observado em parentes em

primeiro grau de uma pessoa afetada pela doença. Porém, 85% de casos novos não contemplam tal linhagem familiar.²⁵

O polimorfismo de cinco genes é conhecido por influenciar o risco do DM 1: HLA-DQ α , HLA-DQ β , HLA-DR, pré pró-insulina e o gene PTPN22. Entre esses, os principais marcadores genéticos envolvidos na apresentação de antígenos das ilhotas e no controle da resposta imune ao DM1 são os loci HLA-DQ/DR.¹⁵

A susceptibilidade ao desenvolvimento do DM1 está mais relacionada a determinados haplótipos HLA de classe II específicos do que a alelos isolados. Em caucasianos, o maior risco de desenvolver a doença está relacionado ao genótipo HLA-DR3-DQA1*0501-DQB1*0201/DR4-DQA1*0301-DQB1*0302. A associação negativa mais forte está relacionada ao genótipo HLA-DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602.²⁶

Mais de 90% dos pacientes com DM1 portam ou HLA-DR3, DQB1*0201 ou DR4, DQB1*0302, comparativamente a 40% de controles com um ou outro haplótipo. Além disso, aproximadamente 30% dos diabéticos cursam com ambos os haplótipos, o que gera maior suscetibilidade à doença. A prevalência desse genótipo de alto risco é muito elevada em algumas populações. Aproximadamente 5% das crianças com o genótipo DR4, DQB1*0302/DR3, DQB1*0201 desenvolvem DM1, contra aproximadamente 0,3% do total das crianças.¹⁵ Estudos sugerem que um subconjunto dos alelos DR4, tais como DRB1*0403, diminui o risco de desenvolvimento de DM1. O alelo DQB1*0602 do HLA confere proteção ao desenvolvimento do DM1.²⁷

Genes não-HLA também podem estar associados ao deflagramento do DM1. Exemplos incluem o polimorfismo do gene da insulina situado no cromossomo 11²⁸ e, mais recentemente, os genes para o TAP (transportador envolvido na apresentação de antígenos).²⁹ Algumas dezenas de loci genéticos associados ao desenvolvimento do DM1 estão em processo de estudo. O projeto de mapeamento do genoma humano deve auxiliar em tais investigações. Evidências adicionais do papel de genes não-MHC no deflagramento do DM1 advêm dos estudos em camundongos da linhagem NOD.

FATORES AMBIENTAIS

Os determinantes ambientais mais estudados no DM1 podem ser classificados em 3 grupos: infecções virais (citomegalovírus, rubéola, caxumba, sarampo), dieta precoce na infância

(amamentação versus introdução precoce de ingredientes do leite de vaca, cereais e glúten) e toxinas (por exemplo, derivados de N-nitroso). Outros fatores não-genéticos modificadores da doença incluem administração de vacinas, estresse emocional, influências climáticas, sazonalidade, agentes sanitários e acesso aos cuidados de saúde.^{5,6,30}

De acordo com Atkinson e Eisenbarth³⁰ os agentes ambientais agem como modificadores da patogênese da doença, podendo servir como “gatilhos”.

A liberação local de citocinas pró-inflamatórias decorrentes de infecção viral constitui fator central na perda da tolerância aos auto-antígenos e na ativação de linfócitos autorreativos. A associação entre os processos de inflamação e auto-imunidade tem sido extensamente ligada à ação de citocinas pró-inflamatórias liberadas no local da lesão. Além disso, tais citocinas são capazes de recrutar e ativar células apresentadoras de antígenos e linfócitos T autorreativos, o que perpetua o processo de auto-imunidade nas ilhotas.¹⁴

O evento imunológico inicial no desenvolvimento da doença, decorrente da infecção viral, parece ser a produção de IFN- γ pelas células beta produtoras de insulina. A secreção da citocina está associada à hiperexpressão das moléculas HLA de classe I e de classe II na superfície de células beta. A partir desses eventos, a apresentação de auto-antígenos pelas células beta-pancreáticas aos linfócitos T autorreativos pode ocorrer, dando início à cascata de processos inflamatórios, culminando na insulite.¹⁴

CONCLUSÕES

O DM1 é uma doença auto-imune órgão-específica de alta complexidade patogênica. Nesta revisão, priorizamos a abordagem dos fatores intrínsecos que induzem à agressão humoral (auto-anticorpos diversos) e celulares às células-beta da ilhota pancreática. O crucial papel das células apresentadoras de antígenos, linfócitos T e linfócitos B na imunopatogênese desta entidade foi detalhado.

Embora as estratégias de tratamento que corrigem a insulino-dependência (transplante de pâncreas, transplante de ilhotas pancreáticas e, mais recentemente, terapia celular, principalmente células-tronco) estejam sendo exaustivamente estudadas, o risco de hipoglicemias severas e a ocorrência de complicações crônicas

justificam a necessidade de pesquisas contínuas na compreensão etiopatogênica do DM1. O entendimento progressivamente mais detalhado da patogenia da doença culminará com estratégias terapêuticas cada vez mais efetivas.

REFERÊNCIAS

1. Liu E, Eisenbarth GS. Type 1A diabetes mellitus-associated autoimmunity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31:391-410.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet.* 1998;352:854-65.
3. Milech A, Oliveira JEP. Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar. São Paulo: Atheneu; 2004.
4. Libman I, Songer T, LaPorte R. How many people in the U.S. have IDDM? *Diabetes Care.* 1993;16:841-2.
5. Rewers M, Klingensmith GJ. Prevention of type 1 diabetes. *Diabetes Spectr.* 1997;10:282-92.
6. Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ.* 2004;328:750-4.
7. Balda CA, Pacheco-Silva A. Aspectos imunológicos do diabetes melito tipo 1. *Rev Assoc Med Bras.* 1999;45:175-80.
8. Cesarini PR, Mendonça E, Fernandes V, et al. Prevalência dos marcadores imunológicos anti-GAD e anti-IA2 em parentes de primeiro grau de diabéticos do tipo 1 em amostra da população da grande São Paulo. *Rev Assoc Méd Bras.* 2003;49:395-400.
9. Koczwara K, Schenker M, Schmid S, et al. Characterization of antibody responses to endogenous and exogenous antigen in the nonobese diabetic mouse. *Clin Immunol.* 2003;106:155-62.
10. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26(Suppl.1):s5-20.
11. Woo W, LaGasse JM, Zhou Z, et al. A novel high-throughput method for accurate, rapid, and economical measurement of multiple type 1 diabetes autoantibodies. *J Immunol Methods.* 2000;244:91-103.
12. Fernandes APM, Pace AE, Zanetti ML, et al. Fatores imunogenéticos associados ao diabetes mellitus do tipo 1. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2005;13:743-9.
13. Barker JM, Barriga KJ, Yu L, et al. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3896-902.
14. Obayashi H, Hasegawa G, Fukui M, et al. Tumor necrosis factor microsatellite polymorphism influences the development of insulin dependency in adult-onset diabetes patients with the DRB1*1502-DQB1*0601 allele and anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3348-51.
15. Eisenbarth GS, McCulloch DK. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus [citado 2006 nov 2]:[2p.]. Disponível em: <http://patients.uptodate.com/topic.asp?file=diabetes/5832#references>.
16. Delovitch TL, Singh B. The nonobese diabetic mouse as a model of autoimmune diabetes: immune dysregulation gets the NOD. *Immunity.* 1997;7:727-38.

17. Rosmalen JGM, Leenen PJM, Pelegri C, et al. Islet abnormalities in the pathogenesis of autoimmune diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13:209-14.
18. Eisenbarth GS. Animal models of type 1 diabetes: genetics and immunological function. In: *Type I diabetes: molecular, cellular, and clinical immunology* [Internet] [chap. 3; 28p.] [citado 2005 ago 2]. Disponível em: <http://www.uchsc.edu/misc/diabetes/oxch3.html>.
19. Kodama S, Kühnreiter W, Fujimura S, et al. Islet regeneration during the reversal of autoimmune diabetes in NOD mice. *Science.* 2003;302:1223-7.
20. Salminen KK, Vuorinen T, Oikarinen S, et al. Isolation of enterovirus strains from children with preclinical Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2004;21:156-64.
21. Kulmala P, Savola K, Reijonen H, et al. Genetic markers, humoral autoimmunity, and prediction of type 1 diabetes in siblings of affected children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetes.* 2000;49:48-58.
22. Yang XD, Michie AS, Mebius RE, et al. The role of cell adhesion molecules in the development of IDDM. Implications for pathogenesis and therapy. *Diabetes.* 1996;45:705-10.
23. Matarese G, Sanna V, Lechler RI, et al. Leptin accelerates autoimmune diabetes in female NOD mice. *Diabetes.* 2002;51:1356-61.
24. Foulis AK, Liddle CN, Farquharson MA, et al. The histopathology of pancreas in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a 25-year review of deaths in patients under 20 years of age in the United Kingdom. *Diabetologia.* 1986;29: 267-74.
25. Kulmala P. Prediabetes in children: natural history, diagnosis and preventive strategies. *Pediatr Drugs.* 2003;5:211-21.
26. Thorsby E, Ronningen KS. Particular HLA DQ molecules play a dominant role in determining susceptibility or resistance to type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1993; 36:371-6.
27. Lohmann S, Laue U, Nietzschmann TM, et al. Reduced expression of Th1-associated chemokine receptors on peripheral blood lymphocytes at diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes.* 51:2474-80.
28. Julier C, Hyer RN, Davies J, et al. Insulin-IGF2 region on chromosome 11p encodes a gene implicated in HLA-DR4 dependent diabetes susceptibility. *Nature.* 1991; 354:155-9.
29. Faustman D, Li XP, Lin HY, et al. Linkage of faulty major histocompatibility complex class I to autoimmune diabetes. *Science.* 1991;254:1756-61.
30. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet.* 2001;358:221-9.

Endereço para correspondência:

PATRICIA SESTERHEIM
Laboratório de Nefrologia do Instituto de
Pesquisas Biomédicas do HSL-PUCRS
Av. Ipiranga, 6690, 2º andar
90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil
Fone: (51) 3320-3500 r. 3340
E-mail: paty.bio@terra.com.br